

Durch mangelhafte Ernährung bedingte Erkrankungen des Nervensystems¹⁾

Von Prof. Edward Mellanby, M. D., D. Sc., F. R. C. P., F. R. S.,
London

Es gibt beim Menschen eine Anzahl wohl bekannter Krankheiten, bei denen man eine sogenannte *toxische Degeneration des Nervensystems* findet. Hierzu gehören die *Pellagra*, der *konvulsive Ergotismus* und der *Lathyrismus*. Sie sind zwar in manchen wichtigen Punkten von einander verschieden, haben aber alle einen gemeinsamen Faktor (der wohl bei allen diesen Erkrankungen als wesentliche Läsion aufzufassen ist) in den degenerativen Veränderungen, die in mehr oder weniger systematisch geordnetem Typus die Nervenfasern des Rückenmarkes befallen. Bei allen diesen Krankheiten sind die Nervenveränderungen gleicher Art; das Myelin der Markscheiden quillt auf und wird in seiner chemischen Zusammensetzung verändert. Dabei zerfällt es aber noch nicht, sondern man kann in nach *Marchi* mit Osmiumsäure gefärbten Querschnitten sehen, daß die Achsenzylinder von einem dunklen Ringe umgeben sind. Dieser Ring ist das durch Osmiumsäure dunkel gefärbte veränderte Myelin. Diesem ringförmigen Stadium der Degeneration (Tafel IV, Abbildung 3) folgt ein Zerfall des Myelins, das sich zu Tröpfchen umbildet, die das typische Bild der Wallerschen Degeneration darbieten (Tafel VI, Abbildung 6). Noch später dringen diese Tröpfchen in die Achsenzylinder ein, und schließlich verschwindet der ganze Nerv. Die degenerativen Veränderungen sind nicht mit einer entzündlichen Reaktion verbunden, und meistens findet man nur eine geringe oder gar keine Vermehrung der Neuroglia. Entwickelt sich, wie bei manchen Fällen von Pellagra, die Krankheit langsam, so kann eine Hyperplasie der Neuroglia die Lücken ausfüllen, die sich durch das Verschwinden der leitenden Nerven gebildet haben, bei den mehr akuten Zuständen bietet jedoch das Rückenmark das Bild einer Honigwabe, deren

¹⁾ Vortrag, gehalten an der Internationalen Medizinischen Woche in der Schweiz, Luzern, 31. August bis 5. September 1936:

Hohlräume die Stellen angeben, an denen vorher die Nerven verliefen.

Es gibt unter Europäern noch eine andere, viel häufigere Krankheit, deren krankhafte Anatomie und Pathologie darauf hinweisen, daß sie ätiologisch mit den oben genannten Krankheiten verwandt ist, es ist dies die *subakute kombinierte Degeneration des Rückenmarkes*²⁾, eine Erkrankung, die fast immer mit *perniziöser Anämie* verbunden ist. Trotz des fast konstanten Zusammenvorkommens dieser beiden Krankheiten, ist es doch wahrscheinlich, daß noch ein anderer Faktor in der Aetiologie der subakuten kombinierten Degeneration des Rückenmarkes eine Rolle spielt als die Stoffwechselstörung, die zu dem klassischen Blutbilde der perniziösen Anämie selbst führt. Die degenerativen Veränderungen der Nerven können vor, nach, oder gleichzeitig mit dem Auftreten der Blutveränderungen erscheinen, sie können aber auch ganz ausbleiben. Ferner ist es nicht immer möglich, das Fortschreiten der Nervendegeneration zu verhindern, selbst wenn es gelang, das Blutbild durch Anahämin, das aktive antianämische Prinzip der Leber, wieder normal zu gestalten. Einige Aerzte haben sogar die Erfahrung gemacht, daß die neueren Fortschritte in der Behandlung der perniziösen Anämie wohl das Blutbild zur Norm zurückführen und das Leben der Kranken bedeutend verlängern können, daß aber gleichzeitig damit viel schwerere Fälle von subakuter kombinierter Degeneration des Rückenmarks aufgetreten sind, Fälle, wie sie vor Beginn der Leberbehandlung nur selten gesehen wurden. An einer späteren Stelle dieser Arbeit werde ich auf die subakute kombinierte Erkrankung zurückkommen, hier sei nur noch gesagt, daß die Nervenschädigungen durchaus derselben Art sind, wie man sie bei den oben erwähnten toxisch-degenerativen Erkrankungen findet. In allen Fällen der Erkrankung sieht man Schwinden des Myelins der Fasern, das nach einem mehr oder weniger bestimmten Plan im Zentralnervensystem auftritt, während entzündliche oder neurologische Reaktionen fehlen. Es handelt sich also deutlich um eine durch Stoffwechselstörung bedingte Erkrankung.

Zu der Aehnlichkeit des Typus der degenerativen Veränderungen, die sich im Nervensystem bei diesen toxischen Degenerationen bilden, kommen noch gewisse *gemeinsame Faktoren des klinischen Bildes*. Bei allen genannten Erkrankungen, bei Pellagra, Lathyrismus, konvulsivem Ergotismus und der subakuten kom-

²⁾ Diese Bezeichnung, die in dieser Arbeit entsprechend dem englischen Sprachgebrauch benutzt wird, ist synonym mit „funikulärer Myelitis“ oder „Myelopathia anaemica“.

binierten Systemerkrankung klagen die davon Befallenen über gewisse sensible Störungen wie Kriebeln in den Händen und Füßen, daneben können Hyperästhesien und Anästhesien an verschiedenen Teilen der Körperoberfläche vorkommen. Häufig bilden sich auch Sehstörungen, z. B. Amblyopie, aus. Stets finden wir eine gewisse Inkoordination der Bewegungen, die häufig schwer genug ist, um das Gehen, ja sogar das Stehen unmöglich zu machen. Ferner bestehen bei allen diesen Erkrankungen psychische Störungen, die bei der subakuten kombinierten Degeneration des Rückenmarks meist leichter Art, bei der Pellagra und dem konvulsiven Ergotismus aber oft heftig genug sind, um als ausgesprochenes Irresein aufgefaßt werden zu müssen.

Man muß natürlich anerkennen, daß diese Erkrankungen in mancher Hinsicht sich voneinander unterscheiden. Bei der Pellagra z. B. sind es besonders die Hautveränderungen der exponierten Körperteile und die Magendarmerscheinungen, die ins Auge fallen. Beim Lathyrismus scheinen die degenerativen Veränderungen des Nervensystems hauptsächlich die motorischen Bahnen zu befallen. Besonders ergriffen sind die Beine, so daß Gehschwierigkeiten, die ein hervorstechendes Symptom dieser Krankheit sind, mit Kontrakturen gewisser Beinmuskeln verbunden sind, wobei der Gastroknemius und die Oberschenkeladduktoren eine Hauptrolle spielen. Die Beinsymptome des Lathyrismus sind derartig auffallend, daß man die Schwere der Erkrankung oft an der Hilfe messen kann, die ein Spazierstock gewährt, um in einem gegebenen Falle die Fortbewegung zu ermöglichen.

Abbildung VII zeigt eine Gruppe von Männern, die an Lathyrismus von verschiedener Heftigkeit leiden. Der Kranke am einen Ende der Reihe kann ohne Unterstützung gehen, der am anderen Ende braucht zwei lange Stöcke.

Beim konvulsiven Ergotismus können die Inkoordination der Bewegungen und die geistigen Veränderungen außerordentlich schwerer Art sein, während es in jedem Stadium der Erkrankung zu Konvulsionen kommen kann. Wie oben erwähnt, zeichnet sich die subakute kombinierte Degeneration des Rückenmarks dadurch aus, daß sie fast immer in Verbindung mit perniziöser Anämie vorkommt. Geistige Veränderungen sind nicht besonders hervortretend, können aber bei genauer Untersuchung doch gewöhnlich festgestellt werden. Bei dieser Krankheit kann auch die Inkoordination der Muskeln eine große Rolle spielen.

Aus dem Gesagten geht ganz klar hervor, daß diese verschiedenen Erkrankungen, wenn sie auch irgendeine gemeinsame Ursache haben, doch in wichtigen Punkten ihrer Aetiologie von-

einander abweichen. Wenn wir die subakute, kombinierte Degeneration des Rückenmarks ausschließen, die sicherlich einer anderen Gruppe angehört und, wenigstens primär, anscheinend nicht auf einer mangelhaften Ernährung beruht, so besteht kaum noch ein Zweifel, daß die anderen Krankheiten, die Pellagra, der Lathyrismus und der konvulsive Ergotismus auf *Fehler in der Ernährung* zurückzuführen sind. Wir wollen nun die gemeinsamen Faktoren suchen, die diese Störungen hervorrufen. Pellagra findet man gewöhnlich bei Leuten, die viel Mais essen, Lathyrismus bei solchen, die von Lathyrus-Erbse leben, und zwar besonders von den in Indien „Akta“ genannten. Der konvulsive Ergotismus ist, wie allbekannt, mit dem Genusse von Brot verbunden, das aus Roggen gebacken wurde, der mit dem Pilze *claviceps purpurea* infiziert ist. Im Falle des ergotinierten Roggens besteht wenig Zweifel, daß die Entstehung des konvulsiven Ergotismus mit einer spezifischen toxischen Substanz verbunden ist. Beim Lathyrismus spricht manches dafür, daß die Lathyruserbse ein solches toxisches Agens enthält, der sichere Beweis steht aber noch aus. Ebenso ist es wahrscheinlich, obwohl die Beweismittel auch hier nur gering sind, daß das Syndrom der Pellagra von einer toxischen Substanz im Mais abhängig ist. Die aktiven toxischen Agentien in den genannten drei Fällen sind, wenn überhaupt vorhanden, ohne Zweifel verschiedener Art, und dies kann gut erklären, warum bei jeder dieser Erkrankungen verschiedene Teile des Nervensystems befallen werden und warum die Symptome verschieden sind. Andererseits leiden an diesen Krankheiten besonders Personen, die arm sind und deren Ernährung qualitativ sehr beschränkt ist. Besonders ergreifen diese Krankheiten große Mengen der Bevölkerung in Zeiten von Hungersnot und Dürre, d. h. dann, wenn die Beschränkungen der Ernährung noch größer sind als gewöhnlich. Man kann deshalb a priori annehmen, daß diese Krankheiten (1) auf der Anwesenheit eines bestimmten neurotoxischen Agens beruhen, das in jedem Falle verschieden ist (beim Mais, bei der Lathyruserbse und beim ergotinierten Roggen). Diese neurotoxischen Agentien können aber nur dann ihren schädlichen Einfluß auf das Nervensystem ausüben, wenn ein schützender biochemischer Mechanismus infolge der mangelnden Zufuhr eines schützenden chemischen Körpers zusammengebrochen ist. Ich möchte nun einige Beweismittel experimenteller Art geben, die diese Hypothese stützen könnten. Es handelt sich dabei keineswegs um einen endgültigen Beweis, soweit die wahre Natur der diese Krankheiten normalerweise verhütenden Nahrungsstoffe in Frage kommt, auch läßt sich über die Art des neurotoxischen Agens noch nichts Genaues aussagen.

Eine experimentelle Methode zur Herstellung demyelinisierender Veränderungen im Nervensystem (3)

Jeder Versuch, unsere Kenntnisse von der Aetiologie der oben erwähnten toxisch-degenerativen Erkrankungen zu bereichern, würde zweifelsohne sehr erleichtert werden, wenn es gelänge, eine experimentelle Methode zu finden, durch welche man die wesentlichen pathologischen Veränderungen, d. h. die Demyelinisierung der leitenden Fasern des Nervensystems jederzeit im Tierversuch hervorrufen könnte.

Ich will nun eine solche Methode beschreiben, es muß aber späteren Untersuchungen und Ueberlegungen überlassen werden festzustellen, ob die einzelnen chemischen Faktoren, die (wie das Experiment zeigt) bei diesen Veränderungen beteiligt sind, auch die Aetiologie der einzelnen Krankheiten zu erklären im Stande sind. Sicherlich erklären sie nicht alle pathologischen Tatsachen. Immerhin gibt die Kenntnis dieses experimentellen Verfahrens dem Erforscher von Nervenkrankheiten eine Waffe in die Hand, die es ihm ermöglicht, weitere Aufklärungen zu gewinnen. Vielleicht gelingt es auf diese Weise, nicht nur die hier angeschnittenen Fragen völlig zu lösen, sondern auch einen Weg für die Untersuchung der weiteren Frage nach der biochemischen Kontrolle des Nervensystems zu eröffnen.

Die experimentelle Seite der Nervenpathologie interessierte mich schon lange, ehe ich daran dachte, daß man ihre Ergebnisse praktisch bei den Erkrankungen des Menschen verwerten könne. Bei Untersuchungen über Rachitis (2), in denen ich 1918 zeigte, daß es sich bei dieser Erkrankung um eine Mangelkrankheit handele, die man bei jungen Hunden nach Wunsch durch eine Ernährung hervorrufen könne, der das (wie ich mich damals ausdrückte) kalkbildende oder antirachitische Vitamin fehle (heute Vitamin D genannt), wurde meine Aufmerksamkeit auf ein Syndrom unkoordinierter Bewegungen bei den Versuchstieren gelenkt.

Zuerst glaubte ich, es handle sich um ein Symptom bei rachitischen Tieren, das der klinischen Beobachtung bisher entgangen sei. Als ich aber feststellen konnte, daß die Inkoordination nur in gewissen Fällen auftrat, kam mir der Gedanke, hier liege vielleicht noch ein anderes Problem als das der Rachitis vor. Damals kannte man erst ein einziges fettlösliches Vitamin, das Vitamin A, und man wußte von ihm nur, daß es das Wachstum fördere und die Xerophthalmie verhüte. Tatsächlich war dieses Vitamin A eine Mischung von den jetzt als A und D bezeichneten Vitaminen. Erst nach vielen Jahren und durch die vereinten Anstrengungen zahlreicher, auf diesem Gebiete arbeitenden Forscher ist es gelungen, dem Vitamin A die anti-xerophthalmische Wirkung zuzu-

schreiben, und festzustellen, daß Vitamin D kalkbildend wirkt, und daß beide, besonders aber das Vitamin D, eine wachstumsfördernde Wirkung ausüben. Zu der Zeit, als es mir klar geworden war, daß die bei manchen rachitischen Hunden auftretenden inkoordinierten Bewegungen von der Rachitis, wie sie bei Kindern auftritt, ganz unabhängig waren und keine direkten Beziehungen zu ihr haben, war die Differenzierung des ursprünglichen Vitamins A in die Vitamine A und D schon ziemlich, wenn auch noch nicht völlig sicher gestellt (3a). Da also die Muskelinkoordination nur bei einigen Tieren auftrat, deren Ernährung im allgemeinen einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen aufwies, so war es nötig zu entscheiden, ob die Abwesenheit des Vitamins A oder des Vitamins D dabei die Hauptrolle spielte. Auf diese Frage werde ich bald zurückkommen.

Die experimentellen Studien über Rachitis zeigten deutlich, daß das Vorhandensein oder das Fehlen des antirachitischen Vitamins in der Nahrung wohl von großer Wichtigkeit ist, daß die Entstehung der Krankheit aber nicht nur durch diesen Mangel in der Ernährung erklärt werden kann. Ich legte der Aufnahme von *Zerealien* besondere Wichtigkeit bei und zeigte, daß beim Fehlen des kalkbildenden Vitamins der Mangel in der Knochenbildung um so größer war, je mehr *Zerealien* das Tier in der ersten Lebenszeit gefressen hatte. Dies beruht auf dem rascheren Wachstum der mehr *Zerealien* fressenden Tiere. Von größerem wissenschaftlichem Interesse war aber die Feststellung, daß die verschiedenen *Zerealien* in sehr verschiedenem Maße im Stande sind, Rachitis hervorzurufen. Die Zugabe des Keimes (Embryo) des Weizens zum weißen Mehl verschlimmerte unter diesen Bedingungen die Krankheit beträchtlich. Später konnte festgestellt werden, daß Mais ebenso schwere Rachitis erzeugt wie Hafermehl. Das Hauptinteresse bei dieser Rachitis hervorrufenden Wirkung der *Zerealien* liegt, wie ich schon damals hervorhob, in der Tatsache, daß die *Zerealien*, die am meisten Kalzium und Phosphor enthalten, also Hafermehl, Mais und Weizenkeime, zu schwererer Rachitis führen als Weißmehl und Reis, deren Kalzium- und Phosphor-Gehalt viel geringer ist, obwohl die Rachitis primär eine Erkrankung ist, die auf Kalk- und Phosphor-Mangel in den Knochen beruht.

Schließlich wurde es klar, daß die inkoordinierten Bewegungen, die bei einzelnen Tieren auftraten, eine ähnliche, aber nicht dieselbe Ursache hatten wie die rachitischen Veränderungen der Knochen. So schienen bei Zusatz von Weizenkeimen zu einer Nahrung, die unter den *Zerealien* weißes Brot enthielt, die inkoordinierten Bewegungen schlimmer zu werden, andererseits

war die Verteilung des die neuromuskuläre Tätigkeit junger Hunde störenden Faktors in den Zerealien nicht dieselbe wie bei der Entstehung der Rachitis. 1926 (3a) veröffentlichte ich deshalb eine vorläufige Mitteilung über den Gehalt der Zerealien an Toxaminen, d. h. an Substanzen, die beim Fehlen spezifischer Vitamine bei jungen Tieren pathologische Veränderungen hervorrufen. Ich konnte zwei der schädlichen Wirkungen näher bezeichnen, die eine, deren Ursache sich besonders im Hafermehl findet und die Verkalkung der Knochen hindert, während die andere besonders das Nervensystem schädigen kann. Sie wurden *Toxamine* genannt, weil ihre schädlichen Wirkungen durch die Vitamine zunichte gemacht wurden, und zwar besorgte dies im Falle des rachitogenen Toxamins das Vitamin D und im Falle des neurotoxischen Toxamins ein fettlösliches Vitamin, das ich nicht bestimmt bezeichnen konnte.

Das Wort Toxamin sagte nichts über die chemische Natur der schädlichen Substanzen aus; es konnte sich um einen einfachen oder einen zusammengesetzten Körper handeln; heute wie damals weiß man darüber nichts Genaues.

Allerdings haben *Callow* und *Bruce* (4) vor kurzem gezeigt, daß das *rachitogene Toxamin* der Zerealien Phytinsäure ist, eine Ansicht, die von *Steenbock* und seinen Mitarbeitern bestätigt wurde (5). Diese Untersuchungen haben festgestellt, daß bei Ratten, die eine rachitogene Nahrung erhalten, der Phosphor der Phytinsäure nicht verwertet wird und daß er bei Tieren, deren Nahrung einen hohen Kalzium- und einen niedrigen Phosphor- und Vitamin D-Wert hat, auch bei Zusatz von Phytinsäure die Rachitis nicht verhütet. Setzt man derartigen Diäten Phosphate oder eine leicht zugängliche Art von Phosphor hinzu, so wird die Verkalkung der Knochen wesentlich gebessert. Wir brauchen allerdings noch mehr Beweismittel, um mit Sicherheit die Phytinsäure als das rachitogene Toxamin der Zerealien bezeichnen zu können, denn ich konnte feststellen, daß dieses Toxamin nicht so sehr durch die Unzugänglichkeit des in ihm enthaltenen Phosphors gekennzeichnet ist, als durch die Tatsache, daß es die Zurückhaltung eines großen Teiles des in der Nahrung befindlichen Kalziums verhindert.

Obwohl es heute wahrscheinlich ist, daß es sich bei dem rachitogenen Toxamin um einen der Phytinsäure nahestehenden Körper handelt, so ist doch diese Tatsache bisher noch nicht sicher erwiesen.

Ueber das *neurotoxische Toxamin* der Zerealien ist uns nichts bekannt. Jedenfalls hat es nichts mit der Phytinsäure zu tun. Im Embryo einiger Getreidearten scheint es in besonders konzentrierter Form vorzukommen, und es ist wahrscheinlich, daß ein neuro-

toxisches Toxamin im Rost des Roggens, das als positiver Faktor bei der Entstehung des konvulsiven Ergotismus anzusehen ist, dieselbe Substanz ist wie das Neurotoxin der Zerealien, nur in viel stärkerer Konzentration.

Ich möchte nun kurz die *Erzeugung der Demyelinisation des Nervensystems* bei mit bestimmten Diäten behandelten Tieren beschreiben. Man muß bei diesen Versuchen die Diät so sorgfältig als möglich zusammenstellen (3, a, b, c, d und e), so daß das Tier während der ganzen Versuchszeit gesund bleibt und nur der Ernährungsmangel zur Geltung kommt, den der Untersucher beabsichtigt.

Um diese Veränderungen bei jungen Hunden hervorzurufen, bedient man sich am besten folgender Ernährung: Separiertes Milchpulver 20,0 bis 30,0; mageres Fleisch 10,0—20,0; Erdnußöl 10 ccm; Hefe 2,5—5,0; Orangensaft 5 ccm; Kochsalz 2,0; Weißmehl 50,0—200,0 (man kann auch eine entsprechende Menge Weißbrot verfüttern).

Ernährt man junge Hunde (6—12 Wochen alt) auf diese Art, so wachsen sie sehr rasch und scheinen gesund zu sein, nach 2—4 Monaten entwickeln sich aber die degenerativen Veränderungen im Nervensystem. Dieser Nahrung fehlen die Vitamine A und D. Setzt man ihr Vitamin D in Form des bestrahlten Ergosterins zu, so treten die Nervenerscheinungen genau so auf wie bei den Kontrolltieren. Gibt man aber Vitamin A in irgend einer Form (als Butter, Eigelb, Fett der Säugetierleber oder Lebertran), so bleiben die Nervenveränderungen aus. Es konnte ferner gezeigt werden, daß Karotin in Bezug auf die genannten pathologischen Veränderungen ebenso wirkt wie Vitamin A. Fügt man also der Nahrung täglich gelbe Rüben oder ein grünes Gemüse wie Grünkohl oder auch 2—3 Milligramm reines Karotin hinzu, so bleibt das Nervensystem gegen degenerative Veränderungen geschützt. Gibt man an Stelle des Weißmehls oder anderer Zerealien Kartoffeln, so bleiben selbst beim Fehlen von Vitamin A und Karotin die Nerven degenerationen entweder ganz aus oder treten doch nur in sehr verringerter Heftigkeit auf.

Diese Versuche zeigen deutlich, daß bei jungen Hunden (selbst wenn das Allgemeinbefinden ungestört ist) das Fehlen von Vitamin A und Karotin in der Nahrung (besonders wenn diese reich an Zerealien ist) zu den obenerwähnten nervösen Störungen, zur *Demyelinisation der Nerven*, führt. Die Nervendegeneration führt zur Inkoordination der Bewegungen, die am deutlichsten beim Gehen und noch stärker beim Laufen des Tieres in die Erscheinung treten. Diese Tiere laufen dauernd im Kreise herum, später taumeln sie von einer Seite zur anderen, als wären sie betrunken. Die Kopfbewegungen sind ebenfalls charakteristisch und deuten

darauf hin, daß die Tiere ihre Stellung zu der ihrer Körper nicht kennen. Sie scheinen ganz unfähig, ihre Aufmerksamkeit auf irgend eine Sache zu lenken, sie bewegen sich völlig unkontrolliert und beachten in keiner Weise die Befehle ihrer Pfleger. Ihr Appetit nimmt oft bizarre Formen an, dabei laufen sie dauernd mit der Nase auf dem Boden herum, schnüffeln und lecken beständig, selbst wenn es sich um einen Zementboden handelt. Die Ohren hängen meist schlaff herunter, und die Tiere machen einen blöden Eindruck. Zu jeder Zeit kann es zu Konvulsionen kommen. Bald nimmt ihre Muskeltätigkeit stark ab, und schließlich weigern sie sich herumzulaufen, oder können es überhaupt nicht mehr; dann tritt natürlich die Inkoordination nicht mehr deutlich in die Erscheinung. In diesem Zustande kann man an der Haltung und Bewegung des Kopfes sehen, daß der koordinierende Mechanismus der Kopfbewegungen gestört ist.

Nebenbei möchte ich bemerken, daß junge Kaninchen (4—10 Wochen alt) ähnliche Veränderungen zeigen, wenn man sie mit folgender Kost ernährt: 4 Teile Hafer auf 1 Teil Kleie, 1,5% Kalziumkarbonat. 40,0—70,0 dieser Mischung wird mit 10,0 getrocknetem Alfalfagrass (Luzerne) gemischt, das 36 Stunden lang auf 120° C erhitzt wurde, um den Karotingehalt zu zerstören. Diese Kaninchen benehmen sich ähnlich wie die oben beschriebenen Hunde. Nach einigen Monaten werden ihre Bewegungen völlig inkoordiniert, wobei sie derartig unsicher werden, daß sie oft auf die Seite oder selbst nach rückwärts fallen und sogar unfähig werden, ihre normale Stellung wieder einzunehmen. Beim Kaninchen entwickelt sich gleichzeitig mit der Inkoordination oft eine Xerophthalmie.

Interessanterweise ist es viel schwieriger, diese Veränderungen bei erwachsenen als bei jungen Tieren hervorzurufen.

Bei Hunden ist es mir selbst bei einjähriger Verfütterung einer Vitamin A-freien Nahrung nicht gelungen, schwerere Degenerationen des Nervensystems hervorzurufen. Bei erwachsenen Kaninchen muß man diese Nahrung 8—9 Monate oder noch länger geben, um die gleichen Degenerationen des Nervensystems zu erzielen, die bei jungen Kaninchen bei Vitamin A-freier Ernährung nach 2—5 Monaten auftreten. Bei erwachsenen Ratten lassen sich die Läsionen meist ziemlich rasch hervorrufen, aber doch langsamer als bei jungen Tieren.

Das Alter spielt also beim Zustandekommen dieser Störungen eine wichtige Rolle, und wenn auch in dieser Hinsicht bei den einzelnen Tieren große Unterschiede herrschen, so ist doch anzunehmen, daß auch das Nervensystem des Menschen in der Jugend für Ernährungsmängel empfindlicher ist als im Erwachsenenalter.

Durch Ernährung verursachte Schädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems

An anderer Stelle (1) und (3d, e, f.) habe ich im einzelnen die Schädigungen beschrieben, die durch diese Ernährungsweisen im

Nervensystem hervorgerufen werden. Alle Teile des Nervensystems werden davon ergriffen, die Nervenzellen und die Nervenfasern, sowohl die peripheren wie auch die zentralen. Im Zentralnervensystem leidet zuerst und besonders schwer das aufsteigende System der Neurone. Im Rückenmark ist der Halsteil stärker als der Lumbalteil den degenerativen Veränderungen unterworfen. Die Vorderstränge sind stets schwerer ergriffen als die Hinterstränge. Die aufsteigenden Bahnen des Rückenmarks, in denen die größte Zahl degenerierter Fasern gefunden werden, schließen die spinozerebellaren (hintere und vordere), die seitlichen spino-reticulo-thalamischen, die spinotektalen und die hinteren Stränge ein. Die meisten dieser degenerierten Stränge lassen sich zur Medulla verfolgen; die aufsteigenden Kleinhirnfasern sind deutlich erkennbar im Corpus restiforme und im Pedunculus superior. Sowohl die ersten wie die zweiten Neurone der aufsteigenden Bahnen können erkrankt sein (Tafeln I und II).

Für gewöhnlich bleiben die Fasern der absteigenden Säulen, wie z. B. die Pyramidenbahnen frei von Entartung, nur bei Tieren in einem späten Stadium der Erkrankung werden auch sie befallen. Beim Kaninchen findet man allerdings zuweilen entartete absteigende Fasern und zwar besonders im rubro-spinalen Strang, im dorsalen Längsbündel und im vestibulo-spinalen Strang, die sämtliche mit dem Mittelhirn oder der Medulla verbunden sind.

Auch im peripheren Nervensystem findet man ausgedehnte degenerative Veränderungen. Auch hier ist es wiederum die zuführende Seite, die ergriffen ist. Alle zuführenden Nerven des Kopfes, der V., beide Aeste des VIII. und selbst der Optikus zeigen die degenerativen Veränderungen (Tafel III. Abbildungen 1—6). Auch der Ischiadikus erkrankt, und zwar sind besonders die zuführenden Fasern beteiligt. Man sieht dies auf Tafel IV (Abbildungen 1—6), die Schnitte durch die vorderen und hinteren Lendenwurzeln eines Kaninchens gibt, dessen Ischiadikus stark degeneriert war. Die Bilder zeigen schwere Degeneration der hinteren zuführenden Lendenwurzel und Freibleiben der entsprechenden vorderen, motorischen Wurzel.

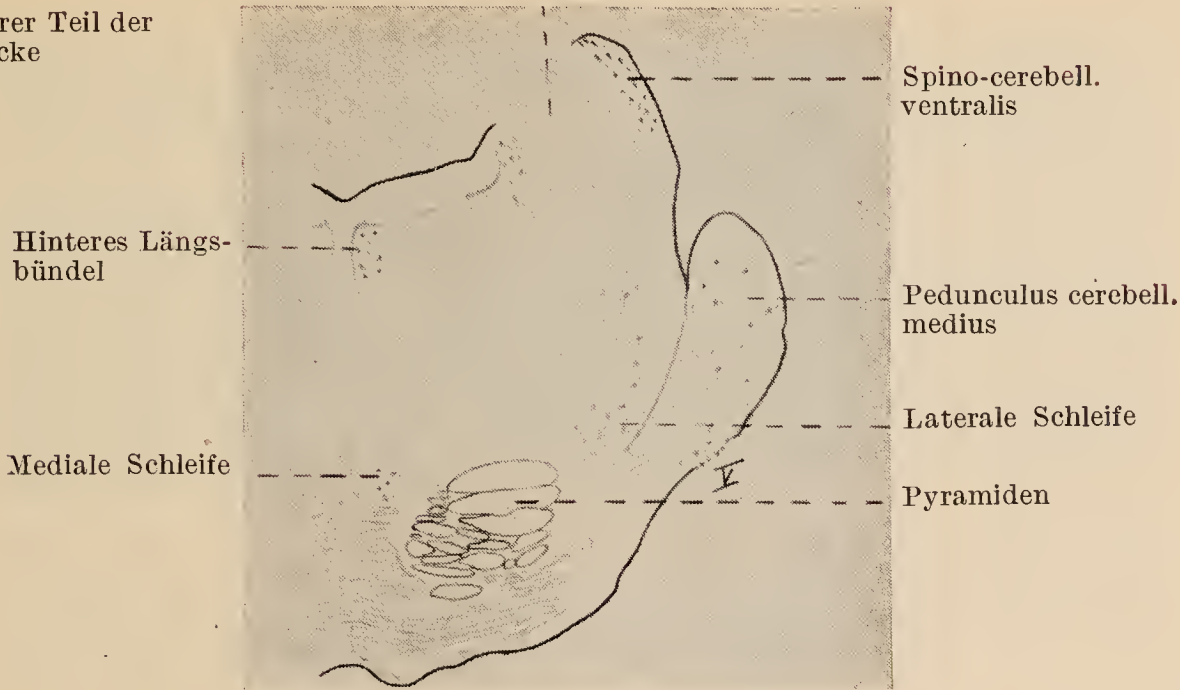
Soweit die Nervenzellen degenerative Veränderungen aufweisen, korrespondieren sie gewöhnlich mit den demyelinisierten Nervenfasern; es handelt sich um die Zellen der hinteren Wurzelganglien, der Clarkeschen Säule, um die Purkinjeschen Zellen der Kleinhirnrinde, um die Nuclei gracilis und cuneatus, den Nucleus solitarius und die Nuclei vestibulares (Tafel V, Abbildungen 1—3).

Auch die Zellen des Ganglion Gasseri entarten häufig, sie zeigen dann Anhäufungen oder Verschwinden der Nißlschen Granula und exzentrische Lage der Kerne. Degeneration dieser Zellen

Tafel I.
 Degeneration im Hirnstamm eines Hundes, der mit Vitamin A-freier
 Nahrung gefüttert wurde.

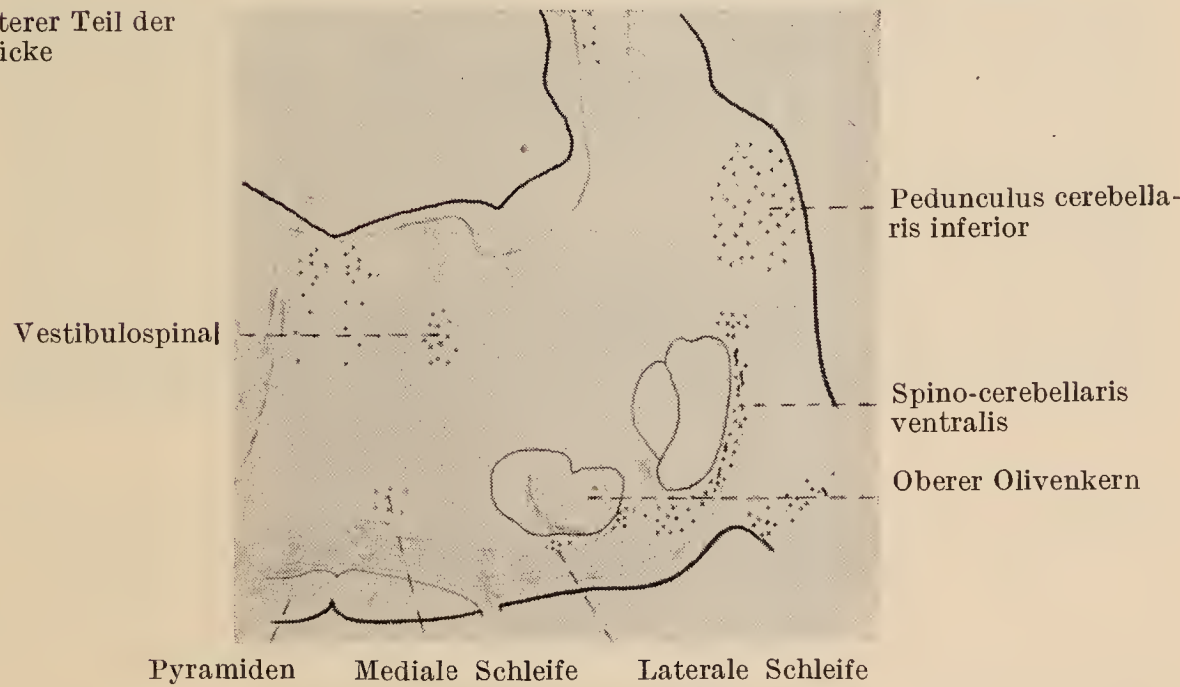
Pedunculus cerebell. sup.

1) Oberer Teil der
 Brücke

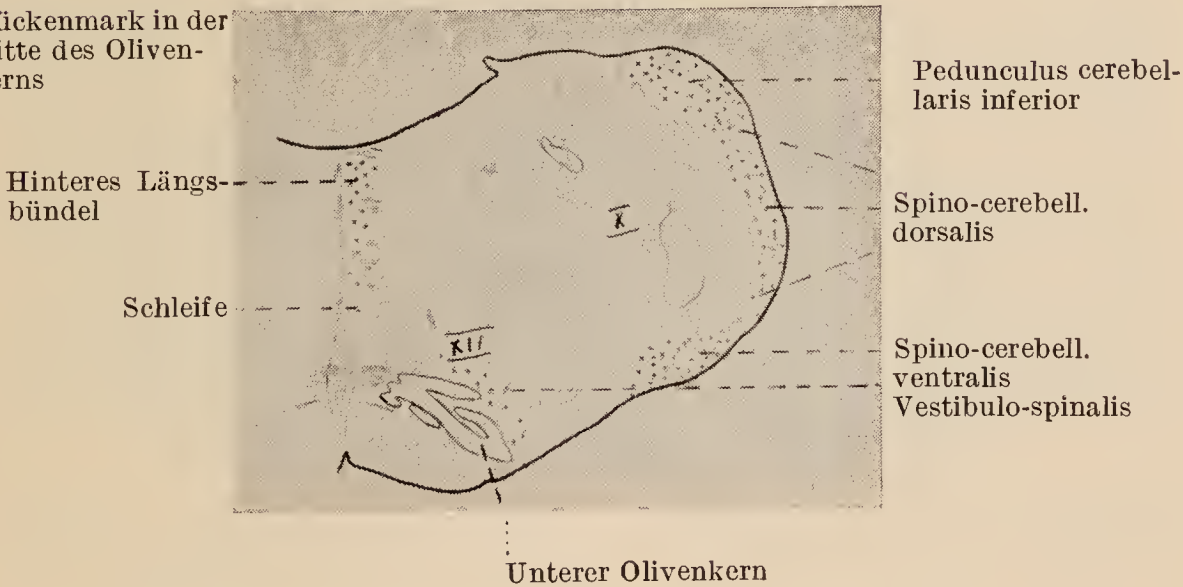


Pedunculus cerebellaris superior

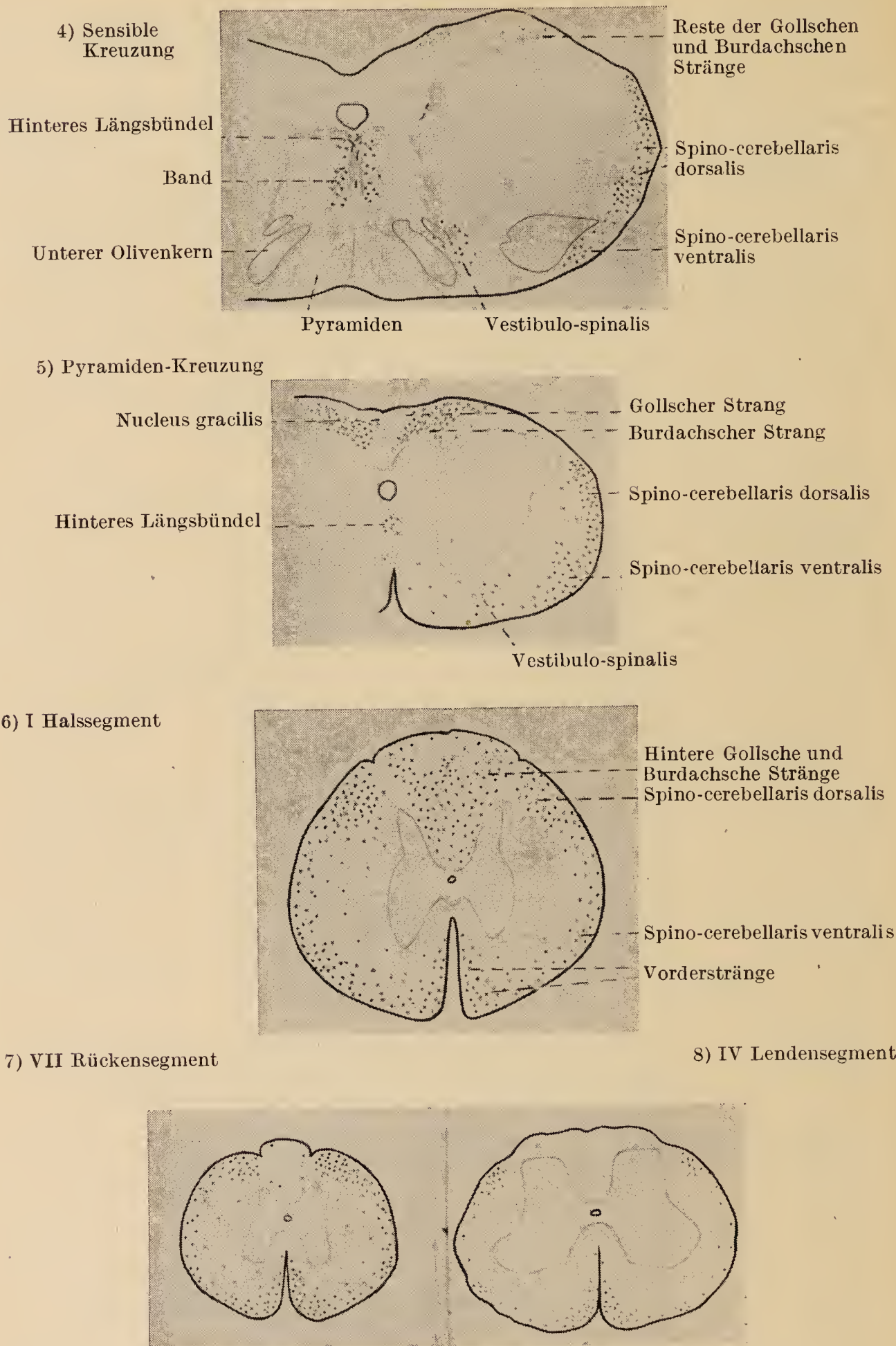
2) Unterer Teil der
 Brücke



3) Rückenmark in der
 Mitte des Oliven-
 kerns



Tafel II.
 Degeneration im Hirnstamm und Rückenmark eines Hundes, der mit einer
 Nahrung gefüttert wurde, der Vitamin A fehlte.



Tafel III.

Mikrophotographien, welche die intramedullären Teile des Akustikus, des Optikus und des Nervus ischiadicus von Kaninchen zeigen, die mit und ohne Karotin ernährt wurden.

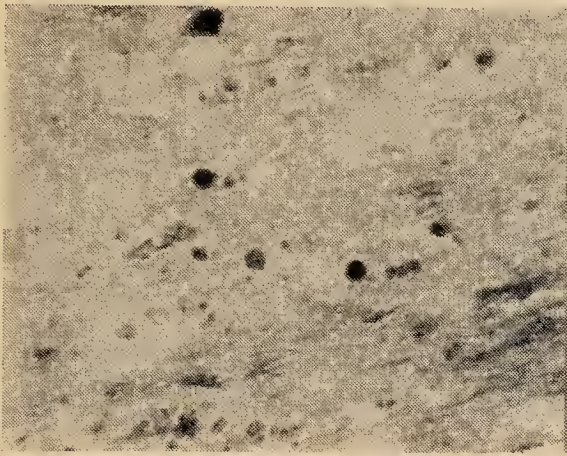


Abb. 1. Intramedullärer Akustikus — die Nahrung enthielt weder Karotin noch Vitamin A. Marchifärbung.



Abb. 2. Intramedullärer Akustikus — die Nahrung enthielt reines Karotin. Marchifärbung $\times 280$.

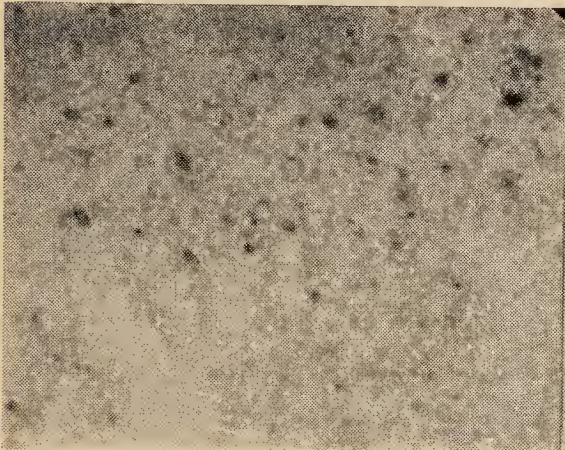


Abb. 3. Optikus — die Nahrung enthielt kein Karotin und kein Vitamin A. Marchifärbung $\times 280$.



Abb. 4. Optikus — die Nahrung enthielt gelbe Rüben. Marchifärbung $\times 280$.

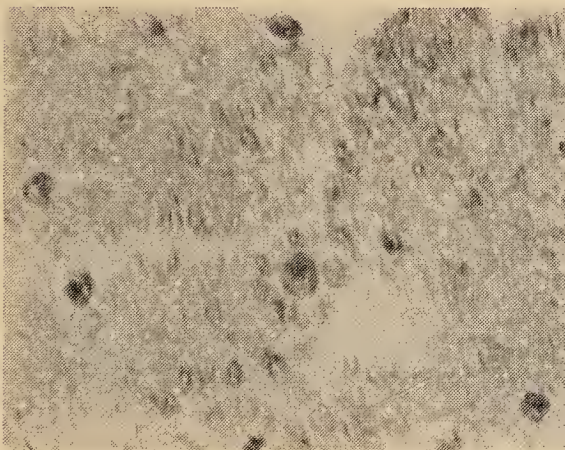


Abb. 5. Ischiadikus — die Nahrung enthielt weder Karotin noch Vitamin A. Marchifärbung $\times 280$.

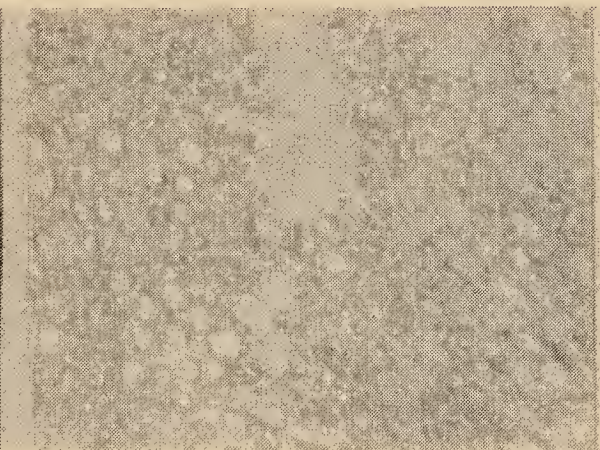


Abb. 6. Ischiadikus — die Nahrung enthielt Grünkohl. Marchifärbung $\times 280$.

Tafel IV.
Mikrophotographien, welche die
ventralen und dorsalen Wurzeln von Kaninchen zeigen, die mit und
ohne Karotin ernährt wurden.

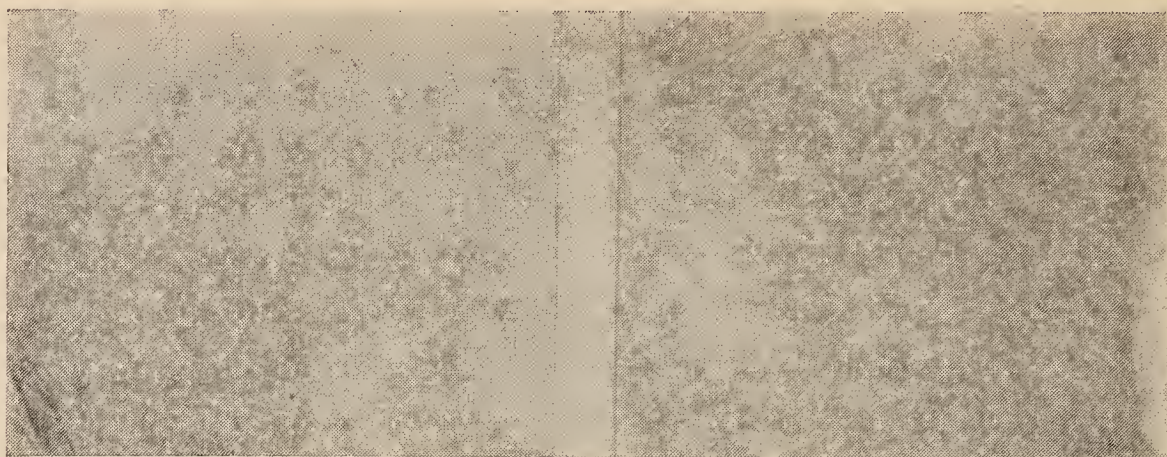


Abb. 1. Ventrale Wurzel —
die Nahrung enthielt weder
Karotin noch Vitamin A. Nor-
mal. Marchifärbung $\times 280$.

Abb. 2. Ventrale Wurzel —
die Nahrung enthielt Grünkohl
und gelbe Rüben. Normal.
Marchifärbung $\times 280$.

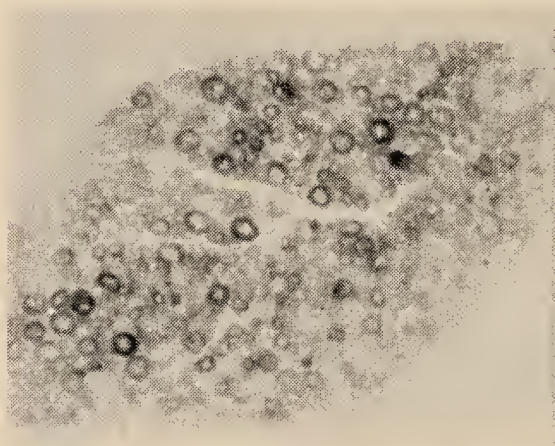


Abb. 3. Dorsale Wurzel —
die Nahrung enthielt weder
Karotin noch Vitamin A. Ring-
förmige Degeneration. Marchi-
färbung $\times 280$.

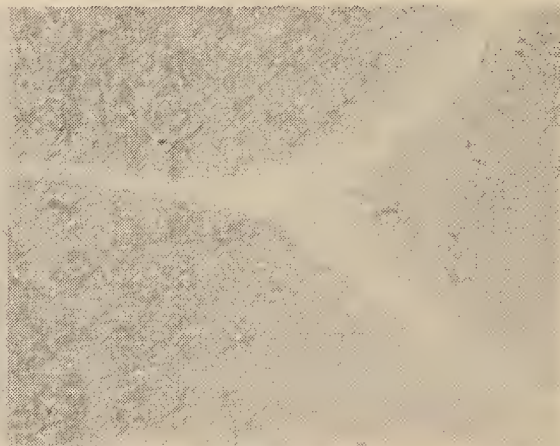


Abb. 4. Dorsale Wurzel — die
Nahrung enthielt Grünkohl
und gelbe Rüben. Normal.
Marchifärbung $\times 280$.

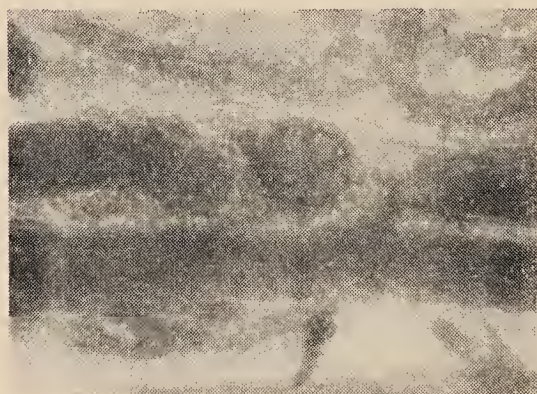


Abb. 5. Dorsale Wurzel — die
Nahrung enthielt weder Karo-
tin noch Vitamin A. Osmium-
färbung nach Cajal $\times 420$.



Abb. 6. Dorsale Wurzel — die
Nahrung enthielt Vitamin A-
Oel. Osmiumfärbung nach Ca-
jal $\times 420$.

Tafel V.

Mikrophotographien, welche die Ganglien der Dorsalwurzeln von Kaninchen zeigen, die mit und ohne Karotin ernährt wurden.

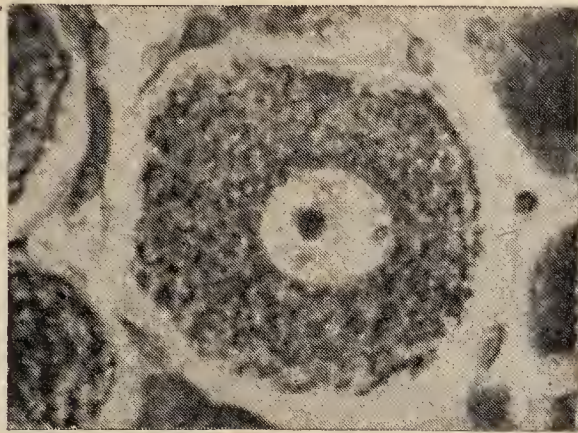


Abb. 1. Ganglien der Dorsalwurzeln $\times 750$ — große Zelle. Normal. Grünkohl (Karotin in der Nahrung).

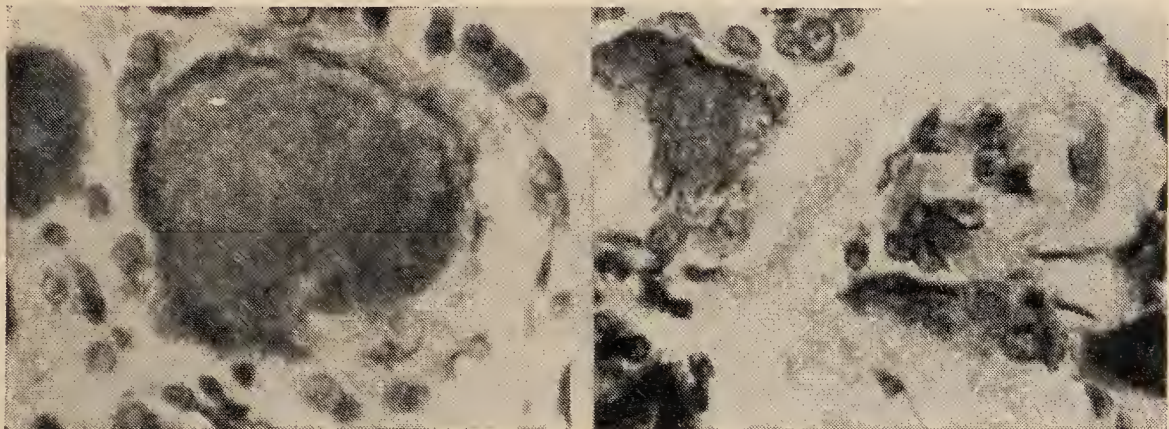


Abb. 2. Ganglien der Dorsalwurzeln $\times 750$ — große Zelle mit exzentrischem Kern und Konzentration der Granulae um den äußeren Rand. Kein Karotin in der Nahrung.

Abb. 3. Ganglien der Dorsalwurzeln $\times 750$ — angefressene Cajalzelle. Kein Karotin in der Nahrung.

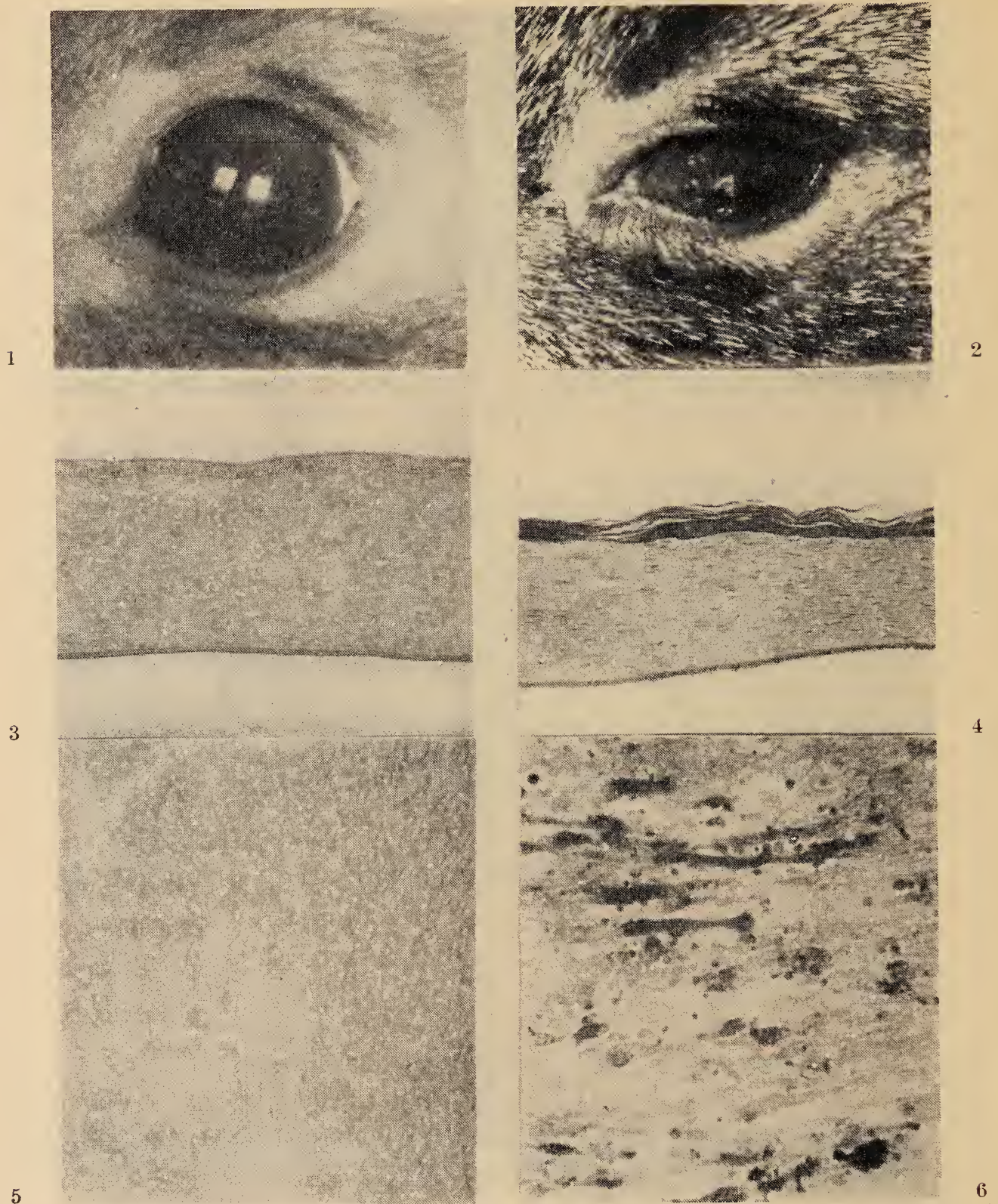
und der entsprechenden Axone, des sensiblen Teiles des V. Nerven wurde besonders erforscht wegen ihres Zusammenhanges mit der Xerophthalmie, die ja als eine der auffallendsten Folgen des Vitamin A- und Karotin-Mangels aufzufassen ist (Tafel VI, Abbildungen 1—6).

Das Bindeglied zwischen Nachtblindheit und Xerophthalmie

Nachtblindheit und Xerophthalmie sind bekanntlich zwei charakteristische Folgen des Vitamin A-Mangels. Auf den ersten Blick scheinen diese beiden Augenstörungen nichts miteinander zu tun zu haben, da es sich bei der einen um eine Schädigung der Netzhaut, bei der anderen um eine solche der Horn- und Bindehaut

Tafel VI.

Beziehungen der Xerophthalmie zur Degeneration des Nervus afferens der Hornhaut (Pars ophthalmica des Trigeminus).



1, 3 und 5 sind Photographien, 1 des normalen Auges, 3 der normalen Hornhaut und 5 (Marchifärbung) der normalen Pars ophthalmica des Trigeminus von einem Kaninchen, dessen Nahrung Grünkohl (Karotin) enthielt.

4 und 6 (Marchifärbung) sind entsprechende Photographien von einem Kaninchen, dessen Nahrung weder Karotin noch Vitamin A enthielt.

2 stammt von einem anderen Kaninchen, das ebenso lange mit Karotin- und Vitamin A-freier Nahrung gefüttert wurde.

handelt. Nachdem man aber festgestellt hatte, daß Vitamin A-Mangel auch für die degenerativen Veränderungen in zuführenden Nerven und Nervenzellen verantwortlich ist (wobei nicht nur der Optikus und der Trigeminus, sondern auch die ihnen entsprechenden Ganglien, die Ganglionzellen der Retina und des Ganglion Gasseri erkrankt sind), so war ein deutlich erkennbares Bindeglied zwischen der Nachtblindheit und der Xerophthalmie gefunden (6). Von diesem Gesichtswinkel aus wurde auch eine andere Frage durch die Beobachtungen aufgeworfen und geklärt.

Neurotrophische Kontrolle der Epithelzellen

Außer den Hornhautveränderungen bewirkt der Vitamin A-Mangel auch eine Hyperplasie vieler anderer Arten epithelialer Zellen; diese Hyperplasie ist begleitet von einer Metaplasie und Verhornung, später folgt eine Infektion. In der Tat leiden Ratten, die an Vitamin A-Mangel sterben, gewöhnlich an einer oder mehreren lokalisierten Infektionen der Atemwege, des Urogenitaltrakts oder anderer Körperteile, wobei stets Epithelveränderungen gefunden werden. Man stellte auch fest, daß bei der Xerophthalmie Degenerationen des Ganglion Gasseri und des Trigeminus bestanden, und es schien wahrscheinlich, daß die bei Vitamin A-Mangel auftretenden Hornhautveränderungen in Wirklichkeit auf dem Verluste der neurotrophischen Kontrolle des sensiblen Astes des V. Nerven beruhen und demnach mit der Keratitis neuroparalytica vergleichbar sind, die zuweilen nach der chirurgischen Entfernung des Ganglion Gasseri auftritt, oder mit der Keratitis der durch Herpes zoster hervorgerufenen Ophthalmie, welche entsteht, wenn das Virus des Herpes zoster das Ganglion Gasseri angreift. Wenn dies stimmt, so muß man auch annehmen, daß andere Formen der epithelialen Hyperplasie mit Infektion, die auf Vitamin A-Mangel beruhen, ebenfalls eine Folge der degenerativen Veränderungen der Nervenzellen und der zuführenden Axone sind, die die in Frage kommenden Organe innervieren, und daß es sich auch hier um den Verlust der neurotrophischen Kontrolle handelt.

Obwohl die Tatsache der neurotrophischen Kontrolle der Organe allgemein anerkannt ist, so hat man sich doch mit der Art ihrer Wirksamkeit nur wenig beschäftigt, da ihre Wichtigkeit nur in vereinzelten klinischen Veränderungen (Herpes zoster, Keratitis nach Entfernung des Ganglion Gasseri und beim Charcotschen Gelenk) in die Erscheinung tritt. Die im letzten Abschnitt gegebenen Beobachtungen zeigen die Beziehungen der Degeneration der zuführenden Nerven durch Vitamin A-Mangel zur Xerophthalmie und wahrscheinlich auch zu anderen Formen epithelialer

Hyperplasie und lokaler Infektion. Es ist hiermit eine experimentelle Methode gegeben, die ein viel genaueres Studium dieses interessanten Problems erlaubt und weitere Aufklärungen auf diesem Gebiete verspricht.

Mögliche Bedeutung der experimentellen Erfolge für andere klinische Zustände

Wir müssen nun zur Betrachtung der oben erwähnten Krankheiten zurückkehren, die zu der Gruppe gehören, welche toxische degenerative Veränderungen im Rückenmark zeigt. Es handelt sich um die Frage, ob die Aetiologie dieser Erkrankungen auf Grund der im Tierversuch erzielten Ergebnisse erklärt werden kann, von Ergebnissen, die gezeigt haben, daß die weitausgedehnte, bei jungen Tieren experimentell erzeugte Degeneration des Nervensystems verbunden ist, erstens, mit dem Fehlen von Vitamin und Karotin in der Nahrung und zweitens, mit der neurotoxischen Wirkung gewisser Nährstoffe?

Konvulsiver Ergotismus (Kriebelkrankheit)

Von allen genannten Erkrankungen ist die Aetiologie der Kriebelkrankheit wahrscheinlich am ehesten in engsten Zusammenhang mit den Ergebnissen der Tierversuche zu bringen. Bei dieser Krankheit finden sich außer den Krampfanfällen, an denen der Patient leidet, häufig Benommenheit und Schwindel, so daß die Kranken wie trunken herumtaumeln, sie delirieren, werden schwachsinnig und sogar geistesgestört. Auch die Hirnnerven sind schwer erkrankt, Blindheit und Taubheit sind häufig. Daß die peripheren Nerven ergriffen sind, zeigt sich am Taubsein der Füße und Hände, das mit stechenden Sensationen beginnt. Zuckungen und Kontraktionen der Finger- und Zehenmuskeln, die auf die Arme, Schultern, Knie, Hüften und schließlich auf den ganzen Körper übergreifen, sind häufige Symptome der Erkrankung.

Obwohl nur wenig über die krankhafte Anatomie dieses Zustandes bekannt ist, so steht doch fest, daß bei dieser Krankheit zahlreiche Stränge des Rückenmarks von der Entartung befallen sind. *Tuczek* fand besonders in den Hintersträngen schwere degenerative Veränderungen. Es gibt aber einen sehr bedeutsamen Unterschied zwischen den Nervenschäden der Versuchshunde (bei denen sie experimentell erzeugt wurden) und denen des klinischen konvulsiven Ergotismus; beim Menschen finden sich die Entartungen in den Pyramidenbahnen, während diese Fasern bei den Versuchstieren gewöhnlich frei bleiben oder erst in den letzten Stadien be-

fallen werden. Mit dieser Ausnahme haben aber der menschliche konvulsive Ergotismus und der experimentell erzeugte Ergotismus des Nervensystems klinisch und pathologisch so viel Gemeinsames, daß man sich kaum der Annahme verschließen kann, daß auch die beim Menschen auftretende Erkrankung diese durch die Ernährung bestimmte Aetiologie habe (3d).

Es ist interessant, daß bei der 1927 in Rußland beobachteten Epidemie von konvulsivem Ergotismus die Behandlung in Brechmitteln, Herzstimulantien und bei chronischen Fällen in intravenösen Einspritzungen von Magnesiumsulfat bestand. Auf Grund unserer oben gegebenen Resultate muß man diese Behandlung als unrichtig erklären und sie durch eine Therapie ersetzen, die schon 1793 von der Marburger Medizinischen Fakultät empfohlen wurde. Sie besteht in der Verabreichung von frischen Eiern und Butter. Daneben gebe man diesen Kranken reichliche Mengen von Milch, grünen Gemüsen, gelben Rüben und Leberöl (vom Säugetier und Fisch). Die Heilwirkung dürfte sich sofort zeigen, und falls die Zerstörung des Nervensystems noch nicht zuweit fortgeschritten ist, kann der Kranke rasch seine volle Gesundheit wiedererlangen. Ebenso klar dürfte es sein, daß es überhaupt keinen Fall von konvulsivem Ergotismus mehr gäbe, wenn die Bevölkerung genügende Mengen dieser Schutznahrung (die reich an Vitamin A und Karotin sein muß) zu sich nähme, und zwar selbst dann, wenn der Roggen ergotinisiert wäre. Unsere Versuche haben deutlich gezeigt, daß, soweit das Nervensystem in Frage kommt, das Ergotin relativ harmlos ist, wenn gleichzeitig die genannte Schutznahrung genossen wird.

Lathyrismus

Diese Krankheit, die auch heute noch zahlreiche Menschen in bestimmten Gegenden Indiens zu Zeiten von Hungersnot und Dürre befällt, wenn Akta-Erbesen aus Not in großen Mengen verzehrt werden, hat ebenfalls eine ähnliche Aetiologie. Man weiß noch weniger über die krankhafte Anatomie des Nervensystems bei dieser Krankheit als beim konvulsiven Ergotismus, aber die Veränderungen des Rückenmarks sind bei beiden Erkrankungen ähnlicher Art. Es wurden Degenerationen in den Hintersträngen, den direkten Kleinhirnbahnen und besonders in den Pyramidenbahnen beschrieben. Was die Veränderungen in den letztgenannten angeht, so weichen sie ebenfalls vom Tierexperiment ab. Man weiß auch, daß an Lathyrismus Leidende polyneuritische Symptome zeigen, denn sie geben Schmerzen, stechende Sensationen, Gliedertaubheit, Verminderung des Tast-, Hitze- und Kälte-Gefühls an, und Krämpfe werden sehr häufig beobachtet.

Tafel VII.
Lathyrismus beim Menschen.



Fälle von Lathyrismus verschiedener Intensität.
(Abgebildet mit Erlaubnis von Prof. R. Stockmann aus Edinburgh
Medical Journal, Nov. 1917.)

Im Tierversuch gelang mir eine Demyelinisierung des Nervensystems nur mit der Akta-Erbse, jedoch mit der Khesari-Erbse auch dann nicht, wenn Vitamin A und Karotin in der Nahrung fehlten. Die wirksamsten Akta-Erbsen hatten einen unangenehmen Geruch, und es schien mir nicht unmöglich, daß die neurotoxische Wirkung dieser Erbsen durch einen infolge langer Lagerung gebildeten Stoff hervorgerufen wurde. Es ist notwendig, die Wirkung frischer Akta-Erbsen zu untersuchen. Erwähnt sei noch, daß Butterzusatz zur Nahrung der Versuchshunde das Auftreten degenerativer Veränderungen im Rückenmark verhinderte.

Betrachtet man die Bedingungen, unter denen die Lathyrismus-Epidemien auftreten, im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Tierversuche, so spricht alles dafür, daß es sich auch in diesem Falle um eine durch die Ernährung bedingte Erkrankung handelt, die primär auf der Einführung von Lathyruserbsen beruht, die eine neurotoxische Substanz enthalten, welche nur dann wirkt, wenn dem Körper ein nervenschützender chemischer Mechanismus fehlt, dessen einer Faktor im Vitamin A oder im Karotin zu suchen ist. Es ist interessant festzustellen, daß *Young* (8) die Wichtigkeit des Vitamin A-Mangels für die Entstehung des Lathyrismus durch

Untersuchungen an Ort und Stelle feststellen konnte, ohne die Ergebnisse meiner Tierversuche zu kennen.

Pellagra

Es ist nicht ganz leicht festzustellen, welche Bedeutung diese experimentellen Untersuchungen für die Pellagra haben, doch besteht kein Zweifel darüber, daß es sich bei ihr um eine Ernährungs-krankheit handelt. Die Hauptschwierigkeit liegt in dem Umstand, daß die Pellagra bisher fast ausschließlich auf ihre charakteristischen Hautveränderungen untersucht wurde. Nur vereinzelte klinische Forscher haben sich mit den alimentären Symptomen beschäftigt, und noch seltener wurden die Veränderungen studiert, die wahrscheinlich die Hauptgrundlage bilden, nämlich die Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem, die die Krankheit begleiten.

Die hervorstechendste Tatsache ist, daß es sich bei der Pellagra um eine Erkrankung handelt, die Personen befällt, welche hauptsächlich von Mais leben und deren Nahrung solche wichtige Schutzstoffe wie Milch, Butter, Eier und grüne Gemüse fehlen. Man hat sie deshalb für eine Mangelkrankheit erklärt, und es wird weithin angenommen, daß es sich um das Fehlen einer wichtigen Komponente des Vitamin B-Komplexes, wahrscheinlich des B₂ handelt. Diese Voraussetzung beruht auf der Heilwirkung der Hefe bei dieser Erkrankung und auf der Tatsache, daß Ratten beim Fehlen von Vitamin B₂ (einem Bestandteil der Hefe) eine Hautstörung zeigen, die mit einem der Alopezie ähnlichen Haarschwund einhergeht. Neuerdings wurde festgestellt, daß der Vitamin B-Komplex eine andere Substanz enthält, den Y-Faktor von *Chick* und *Copping* (9), oder das B₆ *Györgyis* (10), in deren Abwesenheit sich bei Ratten eine andere Art der Hautstörung entwickelt, die in ihrer Verteilung der bei Pellagra auftretenden Hautveränderung viel ähnlicher ist.

Trotz diesen bei Ratten durch Vitamin B₂ und B₆-Mangel hervorgerufenen Veränderungen der Haut und der Haare gibt es keinen Beweis, daß diese Störungen den bei Pellagra beobachteten Hautveränderungen gleichzusetzen sind. Versuche von *Dann* (11) haben sogar gezeigt, daß diese Vitamine bei Pellagra keine Heilwirkung ausüben.

Es ist unbekannt, ob Vitamin A- oder Karotin-Mangel bei den nervösen Störungen der Pellagra eine Rolle spielen. *Goldberger* fand, daß Lebertran keine Heilwirkung auf die Hauterscheinungen der Pellagra ausübt, worauf man annahm, daß Vitamin A-Mangel bei dieser Erkrankung ohne ätiologische Bedeutung ist. Die vor kurzem von *Verzár* (12) veröffentlichten Beobachtungen, durch

die gezeigt wird, daß Vitamin B₂ (Flavinphosphorsäure) eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der intestinalen Absorption spielt, dürften für die Aetiologie der Pellagra von großer Bedeutung sein. B₂-Mangel ist vielleicht direkt verantwortlich für die schweren alimentären Störungen bei dieser Krankheit und indirekt für andere dabei beobachteten Veränderungen. Verzář (12) hat auf die große Bedeutung des Flavins für die Fettresorption hingewiesen, und es ist durchaus möglich, daß Flavinmangel nicht nur die Fettresorption verhindert, sondern auch die der mit dem Fett verbundenen fettlöslichen Vitamine.

So könnte auf indirektem Wege eine Vitamin B₂-arme Nahrung die degenerativen Veränderungen des Nervensystems hervorrufen, die man bei Pellagra findet, weil Vitamin A und Karotin nur mangelhaft resorbiert wurden.

Ernährungen, die zu Pellagra führen, weisen gewöhnlich eine ganze Anzahl von Mängeln auf. Dazu gehören Vitamin B₂-Mangel (Flavinphosphorsäure), Vitamin A-Mangel, Fehlen einer genügenden Menge eines biologisch hochwertigen Eiweißkörpers, ferner Kalziummangel und wahrscheinlich eine toxische Maiswirkung (die etwas anderes ist als die sehr wirksame Hemmung der Verkalkung und der Zurückhaltung des Kalziums). Es gibt keinen Beweis dafür, daß irgend einer der genannten Zustände, abgesehen vom Vitamin A-Mangel auf direktem Wege eine Demyelinisierung des Nervensystems bewirken kann, und beim Fehlen eines solchen Beweises darf man wohl annehmen, daß die nervösen Veränderungen bei der Pellagra auf Vitamin A-Mangel zurückzuführen sind. Wie schon vorher erwähnt, sind die Nervenschädigungen bei Pellagra den beim konvulsiven Ergotismus beobachteten nicht nur sehr ähnlich, sondern sie gleichen auch in vieler Hinsicht den Nervendegenerationen bei Versuchstieren, welche mit einer Nahrung gefüttert werden, die reich an Zerealien ist, aber Mangel an Vitamin A und Karotin aufweist.

Subakute kombinierte Degeneration des Rückenmarks

Es scheint kein Zweifel darüber zu bestehen, daß diese Erkrankung als Folge einer Stoffwechselstörung anzusehen ist. Ihr Zusammenhang mit der perniziösen Anämie, die durch neuere Arbeiten als eine Erkrankung des veränderten Stoffwechsels festgestellt wurde, sowie die zahlreichen Beobachtungen, daß eine wirklich zur Heilung führende Behandlung der perniziösen Anämie auch das Nervenleiden bessern oder sein Fortschreiten verhindern kann, bilden eine starke Stütze dieser ätiologischen Auffassung. Die oben beschriebenen Versuche, wobei durch bestimmte Ernährungsformen ähnliche Veränderungen des Nervensystems bei

Versuchstieren hervorgerufen werden können, geben dieser Theorie eine weitere Bestätigung. Man muß allerdings zugeben, daß die Natur der biochemischen Abnormalität, welche die subakute kombinierte Degeneration hervorruft, bisher noch unbekannt ist. Trotz der Verbindung des Nervenleidens mit der perniziösen Anämie ist das beide Krankheiten Trennende oft so groß, daß man nach einer anderen Ursache der subakuten kombinierten Degeneration suchen muß, da das einfache Fehlen des Anahämins, des wirk-samen Prinzips bei der Leberbehandlung, allein den Zustand kaum erklärt.

Es sei gleich gesagt, daß es keinen Beweis dafür gibt, daß das Fehlen von Vitamin A und Karotin im Körper eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielt. An anderer Stelle (13) habe ich die Gründe für diese Schlußfolgerung gegeben, sie stützt sich hauptsächlich auf die zuweilen in den Lebern von an perniziöser Anämie gestorbenen Kranken gefundenen großen Mengen von Vitamin A. Ferner habe ich einige dieser Patienten mit konzentriertem Vitamin A behandelt, ohne irgend welche Heilerfolge zu erzielen.

Es bleibt die Möglichkeit, daß bei der subakuten kombinierten Degeneration noch irgend etwas vorhanden ist, welches das Vitamin A daran hindert, seine Schutzwirkung dem Nervensystem gegenüber auszuüben. Dies ist vielleicht richtig. Eine diese Möglichkeit unterstützende Analogie haben wir beim Diabetes mellitus, wenn das Pankreas eine große Menge inaktiven Insulins enthält. Eine weitere Analogie sehen wir in der relativen Unfähigkeit des Thyroxins oder der getrockneten Schilddrüse, den Grundumsatz bei der Nephrose zu steigern.

Da wir aber keinen direkten Beweis dafür haben, daß das Vitamin A (auch wenn es im Körper vorhanden ist) unfähig ist, bei der subakuten kombinierten Degeneration seine Schutzwirkung gegenüber dem Nervensystem auszuüben, so ist es überflüssig, diese Möglichkeit stärker zu betonen. Andererseits zeigt der Tierversuch deutlich, daß Vitamin A diese Schutzkraft in hohem Maße besitzt, und es ist verlockend anzunehmen, daß das Vitamin A bei der Entstehung dieser Krankheit eine Rolle spielt, da wir bisher keine andere Substanz mit dieser Wirkung kennen. Jedenfalls darf man erwarten, daß die Versuchsmethoden zur Demyelinisierung und zum Schutze dagegen, die wir im vorhergehenden beschrieben haben, zu wichtigen Entdeckungen chemischer Einflüsse führen werden, die den Stoffwechsel und die Tätigkeit der Nerven regeln.

In der Zwischenzeit und bis genauere Erkenntnisse vorliegen, würden die Kliniker wohl daran tun, die allgemeinen Erfahrungen

sich zunutze zu machen. Sie sollten also organische Schädigungen des Nervensystems und besonders solche, die mit Demyelinisierung einhergehen, mit einer Diät behandeln, die reich an schützenden Substanzen ist. Dazu gehören besonders Milch und ihre Produkte, Eier, grüne und andere Gemüse; Zerealien und aus ihnen hergestellte Nahrungsmittel dürfen nur in mäßigen Mengen gegeben werden. An anderem Orte habe ich Fälle beschrieben, die deutlich zeigen, daß eine derartige Behandlung bei Frühfällen von multipler Sklerose von Nutzen ist (1).

(Bei dem in Luzern gehaltenen Vortrag wurde das Verhalten von Tieren, die mit Degenerationen des Nervensystems hervorrufenden und verhütenden Nährstoffen gefüttert wurden, im kinematographischen Bilde gezeigt.)

Zusammenfassung

1. Kurzer Bericht über gewisse Erkrankungen des Menschen, bei denen toxische Degenerationen des Nervensystems auftreten.

2. Zu diesen Krankheiten gehören der konvulsive Ergotismus, die Pellagra, der Lathyrismus und die subakute kombinierte Degeneration des Rückenmarks. Die ersten drei beruhen auf fehlerhafter Ernährung und die letzte, die mit der perniziösen Anämie und der Achylia gastrica vergesellschaftet ist, entsteht durch eine Stoffwechselstörung.

3. Bericht über Ernährungsformen, die bei den Versuchstieren Demyelinisierung der Nervenfasern des zentralen und peripheren Nervensystems hervorrufen; sie gleichen in vieler Hinsicht den degenerativen Veränderungen des Nervensystems, die man bei den oben erwähnten menschlichen Krankheiten findet.

4. Der Hauptmangel in den diese degenerativen Veränderungen der Nerven hervorrufenden Versuchsnahrungen ist ein Mangel an Vitamin A und Karotin. Die Degenerationen werden beschleunigt, wenn man der Nahrung große Mengen von Zerealien zusetzt. Der Erfolg der letzteren mag auf einer Substanz beruhen, die eine neurotoxische Wirkung ausübt, welche beim Fehlen von Vitamin A und Karotin im Körper in Tätigkeit tritt. Ersetzt man in der Versuchsnahrung die Zerealien durch Kartoffeln, so treten die degenerativen Veränderungen in viel geringerem Maße auf.

5. Die Beziehungen der erwähnten menschlichen Erkrankungen zu den Ergebnissen der Tierversuche werden besprochen.

6. Es wird darauf hingewiesen, daß die wesentliche durch Vitamin A-Mangel bedingte Schädigung wahrscheinlich das Nervensystems betrifft. Diese Auffassung ist geeignet, die verschiedenen pathologischen Veränderungen, die bei Vitamin A-Mangel auftreten, wie z. B. die Xerophthalmie und die Nachtblindheit, miteinander zu verbinden.

1. Genauere Ausführungen über diesen Gegenstand finden sich in „Nutrition and Disease“ von *E. Mellanby*, 1934 (Oliver & Boyd). —
2. *Mellanby, E.*: 1919, *Lancet* I, 407; 1920, I, 856; 1921, *Sp. Rep. Ser. Med. Res. Coun.*, No. 61; 1925, No. 93. —
3. *Mellanby, E.*: a) *J. of. Physiol.* 1926, 61, XXIV; b) *Brit. med. J.* 1930, I, 677; c) *J. amer. med. Assoc.* 1931, 96, 325; d) *Brain* 1931, 54, 247; e) *Edinburgh med. J.* 1933, 40, 197; f) *Brain* 1935, 58, 141. —
4. *Bruce, H. M.*, und *Callow, R. K.*: *Biochemic. J.* 1934, 28, 517. —
5. *Steenbock, H.*: *Biochemic. J.* 1936, 30, 177. —
6. *Mellanby, E.*: *J. of. Path.* 1934, 38, 391. —
7. *Tuczek, F.*: *Arch. f. Psychiatr.* 1882, 13, 99. —
8. *Young, T. C. M.*: *Indian J. med. Res.* 1927, 15, 453. —
9. *Chick, H.*, und *Copping, A. M.*: *Biochemic. J.* 1930, 24, 764 und *Chick, H.*, *Copping, A. M.*, und *Edgar, C. E.*: *Biochemic. J.* 1935, 29, 722. —
10. *Györgyi, P.*: *Biochemic. J.* 1935, 29, 741 und 767. —
11. *Dann, W. J.*: *J. Nutrit.* 1936, 11, 451. —
12. *Verzár, F.* und *McDougall, E. J.*: „Absorption from the Intestine“. (Longman Green & Co., London). —
13. *Mellanby, E.*: *Proc. roy. Soc. Med.* 1936, 27, 31.

